

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THÈSE

N°
810

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques, Maurice, Robert BORY

Né le 22 septembre 1920, à MÉRÉVILLE (Seine-et-Oise).

Présentée et soutenue publiquement le

LES PERFUSIONS INTRAVEINEUSES
DE SEL DE SODIUM DE
L'ACIDE PARA-AMINO-SALICYLIQUE

(Étude biologique et clinique)

Président de Thèse : M. JUSTIN-BESANÇON, Professeur.

IMPRIMERIE GUILLEMOT ET DE LAMOTHE

11, RUE CAIL, PARIS-X^e

1951



**LES PERFUSIONS INTRAVEINEUSES
DE SEL DE SODIUM DE
L'ACIDE PARA-AMINO-SALICYLIQUE**

(Étude biologique et clinique)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153323_0114

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques, Maurice, Robert BORY

Né le 22 septembre 1920, à MÉRÉVILLE (Seine-et-Oise).

Présentée et soutenue publiquement le

LES PERFUSIONS INTRAVEINEUSES
DE SEL DE SODIUM DE
L'ACIDE PARA-AMINO-SALICYLIQUE

(Étude biologique et clinique)

Président de Thèse : M. JUSTIN-BESANÇON, Professeur.

IMPRIMERIE GUILLEMOT ET DE LAMOTHE

11, RUE CAIL, PARIS-X°

1951

DOYENS HONORAIRES

MM. BALTHAZARD, BAUDOIN.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BALTHAZARD, BASSET, BAUDOUIN, BRINDEAU, E. BRUMPT, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GUILLAIN, HARTMANN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION, MATHIEU, MULON, OMBRÉDANNE, ROUVIÈRE, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

DOYEN

M. Léon BINET, Membre de l'Institut.

ASSESEUR

M. Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		E. OLIVIER.
Anatomie pathologique		R. LEROUX.
Bactériologie		P. GASTINEL.
Biologie médicale		J. VERNE.
Cancérologie médicale et sociale		R. HUGUENIN.
Carcinologie		C. OBERLING.
Chimie médicale		M. POLONOVSKI.
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu	P. BROCCQ.
	Saint-Antoine	F. CADENAT.
	Salpêtrière	H. MONDOR.
	Cochin	J. QUÉNU.
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique		R. MERLE D'AUBIGNÉ.
Clinique de cardiologie		E. DONZELOT.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie		
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire ..		M. FÈVRE.
Clinique de la tuberculose		R. MONOD.
Clinique de neuro-chirurgie		E. BERNARD.
Clinique de puériculture		D. PETIT-DUTAILLIS.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		M. LELONG.
Clinique des maladies du sang		
Clinique des maladies du système nerveux.		H. GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants		P. CHEVALLIER.
Clinique des maladies infectieuses		T. ALAJOUANINE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale		R. DEBRÉ.
Clinique gynécologique		P. MOLLARET.
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu	J. DELAY.
	Bichat	P. MOCQUOT.
	Cochin	H. BÉNARD.
	Pitié	G. LAROCHE.
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique		P. HARVIER.
Clinique médicale propédeutique		C. LIAN.
		L. JUSTIN-BESANÇON.
		L. PASTEUR-VALLERY-RADOT.

	MM.
Cliniques obstétricales {	P. LANTUEJOUL.
Tarnier	E. LÉVY-SOLAL.
Baudelocque	L. PORTES.
Port-Royal	E. VELTER.
Clinique ophtalmologique	F. LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel) ..	C. RICHEL.
Clinique psychiatrique infantile	C. HEUYER.
Clinique rhumatologique	F. COSTE.
Clinique stomatologique	M. DECHAUME.
Clinique thérapeutique chirurgicale	J. SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	E. CHABROL.
Clinique urologique	B. FEY.
Embryologie	A. GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie..	M. BARIÉTY.
Histologie	C. CHAMPY.
Hygiène et clinique de la première enfance.	J. CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	C. JOANNON.
Médecine du travail	H. DESOILLE.
Médecine légale	R. PIÉDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	H. GAILLIART.
Pathologie chirurgicale	F. DE GAUDARD d'ALLAINES.
Pathologie exotique	G. LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée ...	A. LÉMAIRE.
Pathologie médicale	R. MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales ...	L. DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	R. HAZARD.
Physiologie	L. BINET.
Physique médicale	A. STROHL.
Radiologie médicale	H. DESGREZ.
Technique chirurgicale	P. MOULONGUET.
Thérapeutique	R. TURPIN.

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS ET AGRÉGÉS

Anatomie	{ J.-C. CORDIER (Pr. s. ch.).
	{ J. DEBEYRE.
	{ A. DELMAS.
Anatomie pathologique	{ M ^{lle} P. GAUTHIER-VILLARS
	{ (Pr. s. ch.).
	{ F. BUSSE.
Bactériologie	{ R. FASQUELLE.
	{ A. NEVOT.
Biologie médicale	{ F. BOURLIÈRE.
	{ J. ETTORI (Pr. s. ch.).
Chimie médicale	{ M.-F. JAYLE (Pr. s. ch.).
	{ G. SCHAPIRA.
Dermato-Syphiligraphie	{ R. DEGOS.
	{ H. BULLIARD (Pr. s. ch.).
Histologie	{ R. COUJARD.
	{ P. DESCLAUX.
Hydrologie	{ C. DEBRAY.
Hygiène	{ J. BOYER.
	{ M. DEPARIS.
Médecine légale	{ L. DEROBERT.
	{ J. GAULTIER.
Neurochirurgie	{ N...

	MM.
Neurologie	S. de SÈZE.
	J. GRASSET.
	F. LEFACE.
Obstétrique	M. MAYER.
	R. MERGER.
	J. RAVINA.
	J. VARANGOT.
Ophtalmologie	G. OFFRET.
	P. DESVIGNES.
Oto-rhino-laryngologie	E. HALPHEN (Pr. s. ch.).
	R. MADURO.
Parasitologie	L. BRUMPT.
Parasitologie coloniale	CHABAUD.
	P. ABOULKER.
	J. BAUMANN.
	J. GOSSET.
	J. HUGUIER.
	G. LAURENCE.
Pathologie chirurgicale	L. LÉGER.
	Cl. OLIVIER.
	P. PADOVANI.
	M. POILLEUX.
	M. ROUX.
	J.-C. RUDLER.
Pathologie expérimentale	J.-M. VERNE.
	P. MERKLEN.
	J. BERNARD.
	G. BOUDIN.
	P. CASTAIGNE.
	M. CONTE.
	J. DECOURT.
	A. DOMART.
	Gilbert DREYFUS.
Pathologie médicale	R. FAUVERT.
	J. HAMBURGER.
	R. KOURILSKY.
	M. LAMY.
	G. MAURIC.
	P. MILLIEZ.
	M. PERRAULT.
	P. RAMBERT.
	St. THIEFFRY.
	J. TURIAT.
Pédiatrie	R. LAPLANE.
	J. MARIE.
Pharmacologie	M ^{lle} J. LÉVY (Pr. s. ch.).
	J.-H. CHEYMOL.
Physiologie	D. BARCETON.
	J.-L. PARROT.
Physique médicale	A. DOGNON (Pr. s. ch.).
	A. DJOURNO.
	L. GOUGEROT.
Psychiatrie	H. BARUK.
Psychiatrie infantile	L. MICHAUX.
Stomatologie	M ^{me} A. CHAPUT.
Thérapeutique	BROUET,
	chargé de l'enseignement.
Urologie	R. KUSS.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pathologie chirurgicale	A. BASSET.
Clinique chirurgicale	J. GATELLIER.
Obstétrique	A. BRINDEAU.
Obstétrique	V. LE LORIER.
Obstétrique	R. VAUDESCAL.

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale	A. AMELINE. P. FUNCK-BRENTANO. G. MÉNÉGAUX. J. PATEL. A. SICARD. R. BOULIN. G. BROUET. R. CACHERA. A. DELARUE. R. GARCIN. M. HAGUENAU. J. LENÈGRE. G. MARCHAL. M. MOUQUIN. P. SOULIÉ. L. DIGONNET. G. ECALLE. M. LACOMME. G. RENARD. A. AUBIN. R. COUVELAIRE.
Clinique médicale	
Clinique obstétricale	
Clinique ophtalmologique	
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique urologique	

Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M ^{lle} G. CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en chef	Docteur A. HAHN.
Bibliothécaires	M ^{lle} P. DUMAITRE. M ^{lle} A.-M. GOICHON. M ^{lle} H. LAURENT. M ^{lle} G. LE NOIR.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JUSTIN-BESANÇON

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
D'HYDRO-CLIMATOLOGIE THÉRAPEUTIQUE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*qui nous fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse. En témoignage
de profond respect.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. PARAF

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*dont l'enthousiasme et la ténacité clairvoyante
sont à l'origine du succès de la mise au point
des perfusions intraveineuses de P. A. S. dans
le traitement de la tuberculose. En témoignage
de reconnaissance.*

CHAPITRE PREMIER

L'ACIDE PARA-AMINO-SALICYLIQUE

L'acide para-amino-salicylique, communément désigné par les initiales P. A. S., a été synthétisé en 1901 par SEIDEL et BITTNER (54-55). La découverte de l'activité antituberculeuse de ce produit, due au savant suédois LEHMANN, est la conséquence des travaux faits en 1940 par le biologiste américain BERHEIM, sur le métabolisme du bacille tuberculeux, en présence de salicylate de sodium et de benzoate de sodium. LEHMANN reprit ces travaux et pensa à combiner les formules des corps précités, ce qui aboutit à l'acide para-amino-salicylique, jusqu'alors inutilisé en thérapeutique. En France, M. le docteur Jean PARAF a préconisé, avec un succès sans cesse grandissant, l'utilisation de ce produit dans la lutte antituberculeuse.

Ce dérivé organique à noyau benzénique possède une fonction phénol en ortho et une fonction amine en para par rapport au CO_2H acide. Or, le fait pharmacodynamique le plus surprenant est la toxicité infime de ce produit comparée à celle des corps précurseurs comme le phénol, l'aniline, l'acide salicylique, l'acide para-amino-benzoïque, et même le méta-amino-phénol, puisque des sujets adultes peuvent ingérer 80 gr. en vingt-

quatre heures de P. A. S. sodique sans intoxication. Le P. A. S. se présente sous forme de fines aiguilles bien cristallisées rappelant l'acide salicylique, très peu solubles dans l'eau, plus solubles dans l'alcool éthylique, l'éther éthylique, l'acétone. Il donne des sels dont le sel de sodium cristallisé à 2OH_2 et le sel de calcium sont les plus utilisés en thérapeutique. Les sels sont très solubles dans l'eau.

L'acide para-amino-salicylique se décarboxyle facilement par chauffage et donne du méta-amino-phénol, corps doué d'une activité bactériostatique beaucoup plus faible vis-à-vis du bacille de Koch. et d'une toxicité plus forte bien qu'assez faible.

Les sels, et notamment le sel de sodium que nous avons particulièrement étudié avec R. G. DOURIS, sont loin de se décarboxyler aussi facilement. Nous reviendrons plus loin sur ce point.

Le P. A. S. est un produit très oxydable et les dérivés d'oxydation mal connus auxquels il conduit sont colorés en jaune brun. Parmi les nombreuses réactions chimiques auxquelles il peut donner lieu, étant donné la variété de ses fonctions, le P. A. S. donne des réactions colorées avec le perchlorure de Fe, des réactions de diazotation, des réactions de condensation avec la paradiméthyl-amino-benzaldéhyde, utilisées pour son dosage dans les produits biologiques.

Les synthèses du P. A. S. sont maintenant bien au point et nombreuses. L'une des plus utilisées est l'application de la réaction de Kolbe au méta-amino-phénol (31).

Cependant, tous les P. A. S. délivrés par l'industrie ne sont pas absolument identiques, et les impuretés pouvant s'y trouver ont conduit certains auteurs à des résultats expérimentaux assez différents, concernant, d'une part, la toxicité du produit, d'autre part, l'activité thérapeutique elle-même.

CHAPITRE DEUXIÈME

ACTION DU P. A. S. SUR LE BACILLE DE KOCH

L'activité antituberculeuse *in vitro* a été étudiée par de nombreux auteurs et tous les résultats confirment une inhibition de la croissance des bacilles tuberculeux à des concentrations très faibles de l'ordre de 10^{-5} (LEHMANN).

Le mécanisme de l'action inhibitrice du P. A. S. reste encore bien obscur. Il semble cependant qu'elle soit bactériostatique et non bactéricide ou bactériolytique. Un certain antagonisme existerait entre l'acide para-amino-benzoïque et le P. A. S. (LUTZ, GOODACRE, MITCHELL et SEYMOUR).

In vivo, l'activité du P. A. S. a été étudiée chez le cobaye et la souris, surtout. Il résulte de l'ensemble des travaux effectués que le P. A. S. exerce un effet inhibiteur incontestable sur l'infection tuberculeuse expérimentale. Néanmoins, toutes les souches de bacille de Koch ne sont pas également sensibles et, fort heureusement, les bacilles pathogènes responsables de la tuberculose des mammifères se montrent les plus touchés, alors que les souches aviaires et le B.C.G. sont très peu sensibles (WIDSTROM et SWEDBERG).

La résistance au P. A. S. existe certainement et peut apparaître dans certaines conditions comme la streptomycino-résistance, mais elle est en réalité assez rare et lente à apparaître (BOGEN (5), YAGIAN et VANDERLINDE, STEVENS).

Par exemple, MADIGAN et ses collaborateurs ne rencontrèrent qu'une seule souche sur 22 isolées de malades avec 120 jours de traitement *per os*, dont la résistance avait augmenté 100 fois par rapport à la sensibilité initiale. L'association du P. A. S. à la streptomycine semble diminuer fortement des possibilités de résistance à chacun des deux antibiotiques (DUROUX (22)) et permet la conduite d'un traitement prolongé et efficace.

Le mode d'action du P. A. S. serait dû, pour certains, à une augmentation des besoins en oxygène du bacille de Koch ; or l'oxygène existant à la disposition du bacille dans les lésions ne variant pas, le bacille ne pourrait plus se reproduire. Cette théorie ne semble plus maintenant retenir beaucoup l'attention. D'autres auteurs (29) pensent que le P. A. S. interviendrait comme inhibiteur concurrent dans des systèmes enzymatiques ou vitaminiques. Son activité paraît notablement diminuée par la méthionine.

Quoi qu'il en soit, l'activité du P. A. S. vis-à-vis du bacille de Koch est nette *in vitro*, comme *in vivo*, et la large utilisation en thérapeutique antituberculeuse de ce produit paraît maintenant pleinement justifiée.

CHAPITRE TROISIÈME

UTILISATION DU P. A. S. EN THÉRAPEUTIQUE HUMAINE (1)

En thérapeutique humaine, le P. A. S. a été utilisé lui-même ainsi que ses sels de sodium et de Ca. De nombreux dérivés substitués sur l'amine ont été préparés, mais, jusqu'à maintenant, le P. A. S. demeure le plus employé. Le but thérapeutique cherché est d'obtenir dans le sang, et au besoin dans le liquide céphalo-rachidien, des doses efficaces de produit, c'est-à-dire des doses capables d'inhiber la croissance du bacille de Koch. D'après les résultats expérimentaux, il semble que l'activité commence à apparaître avec une concentration d'environ 20 mg. par litre de sang, mais nous verrons plus loin que les résultats obtenus sont incomparablement supérieurs lorsque, pendant quelques heures, dans la journée, on atteint des taux au moins dix fois supérieurs. Les voies d'absorption proposées sont multiples.

(1) Nous remercions M. le docteur François DEBAT qui a bien voulu nous recevoir dans ses magnifiques installations de Garches pour effectuer des essais de fabrication du Soluté injectable, impossibles à l'hôpital Bichat.

1° Tout d'abord la voie buccale, la plus simple, et la plus commode. On utilise soit des dragées glutinisées, soit des granulés glutinisés ou non, soit des ampoules buvables. Les produits employés dans la préparation de ces différentes formes médicamenteuses sont, soit le P. A. S. lui-même, soit le sel de sodium ou de calcium.

Pour obtenir une concentration efficace par cette voie, il est nécessaire de faire ingérer au malade environ 20 gr., plus parfois, de produit, ce qui représente des quantités importantes de médicaments.

D'après l'ensemble des malades traités dans le service de M. le docteur PARAF par cette méthode, un malade sur cinq environ tolère à peu près le traitement et peut le poursuivre longtemps ; les autres présentent, à des degrés divers et au bout d'un temps plus ou moins long, des accidents digestifs marqués : nausées, vomissements, diarrhées, qui conduisent à diminuer les prises de médicaments, ce qui diminue parallèlement l'efficacité du traitement. De plus, la perte d'appétit est souvent nette au bout de quelques jours, et l'amaigrissement s'accroît. Il apparaît cependant que, par voie buccale, le P. A. S. calcique semble mieux toléré que le P. A. S. acide ou le sel de sodium.

2° La voie rectale a été aussi préconisée et M. le docteur PARAF a plusieurs fois fait administrer du P. A. S. en perfusion rectale, ce qui permettait facilement d'utiliser 50 à 60 gr. de P. A. S. par vingt-quatre heures. Les résultats sont très généralement inférieurs à ceux obtenus par la voie buccale. Les suppositoires ont aussi été utilisés, mais les taux sanguins trouvés sont très faibles.

3° A l'heure actuelle, c'est surtout la voie intraveineuse qui paraît être la voie d'élection, étant donné les succès cliniques intéressants auxquels elle a conduit. La mise au point des différentes techniques permettant

d'utiliser cette voie est due en majeure partie à M. le docteur Jean PARAF qui, depuis plus de quatre ans, a préconisé la perfusion intraveineuse, au début très délicate à réaliser et à poursuivre, à l'heure actuelle aussi facile à utiliser pour le P. A. S. que pour un sérum glucosé ou physiologique.

L'injection d'une dose massive de P. A. S. sous un petit volume n'est pas possible généralement, à cause du grand nombre de chocs qu'elle peut provoquer. Le soluté aqueux concentré de P. A. S. sodique à 20 ou 30 % par exemple est largement hypertonique et, de plus, provoque très facilement des thromboses veineuses.

M. le docteur PARAF préférait avec raison la méthode des perfusions continues de vingt-quatre heures sur vingt-quatre, en préparant extemporanément un soluté aqueux injectable à 3 % dont il injectait un litre en vingt-quatre heures. Pour pallier les thromboses veineuses qui se produisaient au bout de quelques jours, M. le docteur PARAF additionnait le soluté d'héparine.

Ainsi mené, le traitement avait permis à son auteur d'obtenir de très bons résultats cliniques, et c'est pourquoy, malgré la difficulté de son emploi, il fut de plus en plus utilisé.

M. le docteur PARAF nous demanda alors d'essayer de préparer un soluté injectable de P. A. S. qui soit facile à utiliser et nous avons entrepris nos recherches avec M. R.-G. DOURIS (19). (1)

Il était de notion courante que la préparation d'un soluté de P. A. S. stérilisé à l'autoclave, seul procédé de stérilisation véritablement sûr, était inapplicable au P. A. S., celui-ci ayant la réputation de se décarboxyler en donnant du méta-animo-phénol dont la toxicité passait pour être élevée (—64-26).

(1) Travail effectué à la pharmacie de l'hôpital Bichat.

R.-H. OBERWEGER, D.-E. SEYMOUR et SIMMONITE (42) ont publié, en juin 1948, un travail intéressant sur la décarboxylation du P. A. S. et de son sel de sodium. La conclusion de ces auteurs était que des ampoules de soluté aqueux à 20 % traitées trente minutes à 115° subissaient une décarboxylation de l'ordre de 15 %, ce qui, disaient-ils, interdisait l'emploi de cette méthode de stérilisation.

Sans contester ces résultats, nous avons, avec R.-G. DOURIS, étudié la décarboxylation produite dans un soluté à 3 % de P. A. S. sodique qu'utilisait M. le docteur PARAF.

Nous avons fabriqué des ampoules que nous avons passées à l'autoclave une heure à 100°, une demi-heure à 115° (temps et température officiels de stérilisation aux U.S.A.) et vingt minutes à 120°.

Sur chaque échantillon, nous avons dosé le méta-amino-phénol formé, par la méthode de PESEZ (49) que nous décrirons plus loin, et nous avons pris le pH électrométriquement.

Voici quels furent les résultats :

1 h.	à 100°	1,3 % du P. A. S. décarboxylé		
1/2 h.	à 115°	1,6 % du	—	—
20 min.	à 120°	2 % du	—	—

Le pH reculait vers l'alcalinité de 2 à 4 dixièmes d'unité.

Donc, à priori, la décomposition faible du P. A. S. sodique dans ces conditions n'était pas un obstacle à la préparation d'un soluté injectable stérilisé à l'autoclave. La quantité de méta-amino-phénol existant étant insuffisante pour provoquer des accidents même au cours d'un traitement de longue durée ; ce que l'utilisation importante du soluté de P. A. S. a vérifié pleinement.

L'inconvénient majeur était la coloration jaune brun de la solution, d'autant plus que les accidents (chocs et veinites) nous semblaient plus liés à cette coloration. Le

méta-amino-phénol étant en solution parfaitement incolore, il s'agissait évidemment d'une décomposition d'un autre ordre.

L'oxydation était le phénomène le plus probable étant donné la nature du produit, et nous avons commencé des essais de stabilisation plus ou moins fructueux fondés sur l'emploi de réducteurs ou d'antioxygènes dont nous avons essayé un très grand nombre. Le bisulfite de sodium, par exemple, donne des résultats à peu près corrects, mais nous n'avons pas retenu ce corps à cause de sa toxicité trop élevée et incompatible avec un traitement prolongé, comme c'est le cas dans la tuberculose. Nous avons choisi un stabilisant atoxique.

Une solution aqueuse de P. A. S. sodique, conservée sans précautions spéciales, se colore spontanément indépendamment de tout chauffage, surtout lorsque de l'air est amené à y barbotter, ce qui est le cas dans les perfusions et cette coloration est d'autant plus rapide que la lumière est plus vive. Or, lorsque nous utilisâmes, avec le docteur PARAF, des solutés injectables stabilisés et stérilisés, nous remarquâmes que les chocs avaient disparu, de même que les veinites (et les solutés injectés ne contenaient plus d'héparine).

Il était donc presque évident que les produits d'oxydation mal connus du P. A. S. étaient responsables des accidents.

Avec M. R.-G. DOURIS, nous avons alors essayé, chez le lapin, d'une part, des solutés oxydés, d'autre part, des solutés stabilisés.

Nous avons pratiqué l'essai dans des conditions analogues à celles prescrites pour l'étude des pyrogènes, afin de pouvoir déceler, le cas échéant, une élévation thermique.

Nous avons préparé une solution de P. A. S. sodique à 30 0/00 que nous injectons au lapin à raison de 10 cc.

par kilo dans la veine marginale de l'oreille, l'injection étant poussée lentement.

Une injection est faite sur deux lapins immédiatement après la préparation du soluté par dissolution du P. A. S. sodique dans l'eau distillée fraîche.

La même solution est alors soumise à un barbotage d'air pendant 1/2 heure. On prélève un échantillon que l'on injecte à deux autres lapins, dans les mêmes conditions. Une troisième expérience est pratiquée sur deux autres lapins après une heure de barbotage.

On constate que la température rectale des témoins ne varie pas, alors que tous les lapins ayant reçu la solution oxydée nettement teintée de jaune brun ont eu des élévations thermiques allant de 0°4 à 0°7.

Si l'on utilise un soluté convenablement stabilisé et stérilisé, on ne constate aucune élévation de la température rectale.

Un troisième point important, après la décarboxylation et l'oxydation, est la concentration du P. A. S. à donner pour un soluté injectable, afin de réduire au minimum les incidents possibles.

M. le docteur PARAF, après quelques essais, avait adopté 3 % en P. A. S. sodique. En reprenant l'étude du soluté à 3 %, nous avons pu constater qu'il est isotonique.

Nous avons pris le point cryoscopique du soluté stabilisé et nous avons obtenu un abaissement de température égal à 0,57, après avoir vérifié comme il convient le thermomètre cryoscopique (19).

Enfin, après l'étude des concentrations sanguines obtenues avec les perfusions, nous avons, avec M. le docteur PARAF, réduit la durée de perfusion à trois heures pour 500 cc. (Beaucoup de malades reçoivent les 500 cc. en moins de temps : un méningitique, qui fut traité dans le service, reçut plus de 100 flacons de 500 cc. au rythme de deux quotidiens, en deux heures et demie

environ). Mais il ne faut pas perdre de vue qu'une perfusion trop rapide peut être à l'origine d'une élévation thermique importante, variable avec chaque malade. A l'heure actuelle, les perfusions de soluté injectable de P. A. S. sodique à 3 % se pratiquent de la façon suivante, en tout point analogue à celle utilisée pour les perfusions de sérum glucosé ou physiologique.

A l'aide d'une tubulure correctement préparée et comportant un filtre et un compte-gouttes, on introduit dans la veine du patient le soluté de P. A. S. à un rythme convenable : 40 à 50 gouttes minute, correspondant grossièrement à une perfusion de trois heures (ceci dépend du compte-gouttes monté sur la tubulure) en réglant le débit à l'aide d'une pince adéquate placée sur le caoutchouc.

Nous nous bornons, dans la majorité des cas, à une perfusion quotidienne de 500 cm³, soit 15 g. de P. A. S. sodique pour un adulte.

Lors de la première injection, l'on surveille bien le malade, afin de déceler une réaction possible, bien que rare. Si le malade se plaint d'une sensation nauséuse, on arrête la perfusion en cours ; dès le lendemain, on procède à une seconde perfusion qui est parfaitement bien tolérée.

On fait ainsi des séries de quinze perfusions environ, avec un arrêt de quelques jours entre deux séries. Dans certains cas (méningite par exemple), nous avons été amenés à faire deux perfusions par jour, que le malade tolère généralement assez bien.

La tubulure destinée à la perfusion doit être parfaitement bien préparée et apyrogène. La majorité des accidents signalés proviennent en effet de l'utilisation d'un matériel imparfait.

Les tubulures que nous utilisons sont préparées de la façon suivante par la pharmacie de l'hôpital Bichat.

Elles comportent :

1° Une aiguille à olive destinée à percer le bouchon du flacon ;

2° Une courte portion de tube de caoutchouc (15 à 20 cm.) ;

3° Un filtre métallique ;

4° Une autre courte portion de tube de caoutchouc ;

5° Un compte-gouttes ;

6° Une longue portion de tube de caoutchouc (1 m. environ) ;

7° Un embout porte-aiguille en Pyrex ;

8° Une aiguille de 8/10 destinée à l'injection.

1° Les tubulures sont rincées immédiatement après usage à l'eau ordinaire ;

2° Les aiguilles à injection, qui sont des aiguilles de 8/10 de mm. ayant un débit amplement suffisant, lésant beaucoup moins la veine que les aiguilles de 10 ou 12/10 couramment utilisées, sont séparées des tubes de verre rodés qui les portent. On les plonge aussitôt dans une solution de phosphate trisodique obtenue en faisant dissoudre environ 15 gr. de ce produit dans 500 cm³ d'eau déminéralisée.

Cette solution est chauffée vers 70 à 80°. Ensuite, chaque aiguille est lavée séparément, en aspirant et rejetant la solution de phosphate avec une seringue. On rince ensuite à l'eau, en s'aidant d'une seringue, puis on met les aiguilles à tremper dans l'alcool à 70° ;

3° La partie de la tubulure allant du stylogoutte au tube de verre rodé est démontée et lavée, en y faisant circuler une solution chaude de savon phéniqué à 10 % ou une solution à 1 pour mille d'un sel d'ammonium quaternaire antiseptique. On rince ensuite à l'eau chaude ;

4° Les tubulures sont alors remontées complètement et plongées dans l'alcool à 70° ;

5° Après quoi elles sont égouttées et rincées abondamment à contre-courant, avec de l'eau distillée, fraîche ;

6° Après un nouvel égouttage, les tubulures sont munies de leur protège aiguille en verre, et enveloppées soigneusement dans une feuille de cellophane.

La stérilisation est opérée à l'autoclave une demi-heure à 115°, en pratiquant, au début et en fin d'opération, une détente à 120°.

Ainsi préparées, les tubulures sont irréprochables et ne donnent lieu à aucun incident lors de leur utilisation.

Il faut cependant attirer l'attention sur le fait que le P. A. S. est un produit relativement caustique et, par conséquent, si l'injection est laborieuse par suite de l'état des veines d'un malade, il est possible qu'un peu de soluté coule dans le tissu cellulaire péri-veineux et provoque une légère veinite. Lorsque l'injection est normalement faite, ce petit incident ne se produit pas.

En dehors des concentrations dans les liquides biologiques et les selles, nous avons étudié les incidences biologiques que pouvaient comporter l'injection massive et répétée d'un produit tel que le P. A. S. (18) (15).

Tout d'abord, nous avons surveillé le temps de Quick (même lorsque nous n'utilisons plus d'héparine qui, en principe, n'agit pas sur le taux de prothrombine). Certains auteurs ont affirmé que le taux de prothrombine baissait sensiblement lors de l'administration du P. A. S., peut-être à cause d'une atteinte hépatique. D'autres (3-4) n'ont rien remarqué chez le lapin.

D'autres, enfin, n'ont noté chez l'homme qu'une faible diminution ne descendant pas au-dessous de 70 % du taux normal.

Nous-mêmes n'avons jamais rien remarqué de bien net.

Nous avons effectué, avec M. DESBORDES, un certain nombre de dosages sur différents constituants sanguins, et nous n'avons trouvé aucune variation systématique en cours d'un traitement par le P. A. S., en ce qui concerne le glucose, l'urée, le cholestérol libre et estérifié, les protides, les éléments minéraux, la réserve alcaline.

Au point de vue des éléments sanguins, on note parfois (MANFREDI) une augmentation des globules rouges chez les tuberculeux anémiés et une diminution des polynucléaires avec augmentation relative des lymphocytes.

Pour MADIGAN et ses collaborateurs, les diverses modifications observées, surtout en ce qui concerne la diminution de la vitesse de sédimentation globulaire, sont en rapport avec la chute thermique.

CHAPITRE QUATRIÈME

DOSAGE DU P. A. S. DANS LES PRODUITS BIOLOGIQUES

Il est indispensable, non seulement pour étudier l'activité pharmacologique du P. A. S. mais encore pour conduire convenablement un traitement, de connaître quelles sont les concentrations atteintes dans le sang, le L.C.R., quelles sont les quantités éliminées par les urines, les fèces.

Les techniques utilisées pour doser le P. A. S. dans les produits biologiques sont nombreuses et plus ou moins délicates. Leur précision est variable, ainsi que leur commodité.

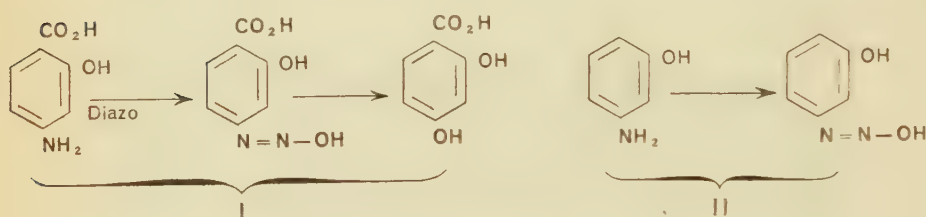
Nous allons rapidement les examiner et les comparer.

Les unes utilisent la diazotation sur la fonction amine et la copulation du diazonium formé avec des phénols ou des amines, d'autres utilisent la condensation avec le para-diméthyl-amino-benzaldéhyde ou réactif d'Erlich, d'autres utilisent la réaction colorée donnée par le P. A. S. (produit phénolique) avec le Cl₃ Fe : (33, 38, 14, 66, 51, 64, 32, 36, 59, 60, 56, 58, 11, 20, 49, 39, 63, 57, 67, 16).

Pour des raisons de commodité et de précision, nous n'avons utilisé que les techniques de diazotation et copulation, plus spécialement, et concurremment la techni-

que DESBORDES et HENRY (14) et la technique PESEZ (49), la première donnant des résultats légèrement plus élevés que la seconde, la seconde ayant cependant l'avantage de pouvoir apprécier le méta-amino-phénol existant dans les milieux biologiques des sujets soumis au traitement par le P. A. S.

D'après M. PESEZ, le sel de diozonium du P. A. S. est particulièrement instable et conduit, par perte d'azote, à l'acide β résorcylique (I), alors que le sel de diazonium du méta-amino-phénol est stable dans les conditions du dosage (II).



Or, ce sel de diazonium donne par copulation avec l'acide β résorcylique une coloration rouge orangée dont l'intensité peut être mesurée au photomètre, avec écran bleu.

M. PESEZ transforme donc par décarboxylation tout le P. A. S. du milieu biologique étudié en méta-amino-phénol et dose alors ce produit obtenu, par copulation avec l'acide β résorcylique provenant du P. A. S. lui-même.

Voici la technique adoptée pour le sang. Nous avons systématiquement opéré sur le sérum après exsudation à la glacière, car il semble bien probable que la teneur en P. A. S. diminue assez notablement au cours d'un séjour prolongé à la température ordinaire.

1 cm^3 de sérum est additionné de 2 cm^3 d'eau distillée et de 2 cm^3 d'acide trichloracétique à 10 %. Après

agitation, on ajoute 5 cm³ d'eau, on agite à nouveau et on filtre.

On obtient ainsi une dilution au dixième du sang à étudier.

Dans un tube à essai jaugé à 10 cm³, on introduit 2 cm³ de ce filtrat et 1 cm³ d'acide trichloracétique et on porte une demi-heure au B.M. bouillant, après avoir bouché le tube au coton cardé. Le P. A. S. est alors intégralement transformé en méta-amino-phénol. On met alors le tube dans la glace fondante et l'on attend cinq minutes environ pour que l'équilibre de température soit réalisé.

Dans un deuxième tube à essai, jaugé à 10 cm³, on introduit aussi 2 cm³ du filtrat que l'on porte dans la glace fondante. Lorsque le premier tube est prêt pour la diazotation, on ajoute dans ce deuxième tube témoin 1 cm³ d'acide trichloracétique, puis l'on ajoute les réactifs suivants dans les deux tubes maintenus dans la glace :

3 cm³ d'eau distillée ;

0,5 cm³ de solution de P. A. S. à 0,1 % ;

0,5 cm³ de solution de nitrite de sodium à 1 %.

On attend trois minutes, puis on ajoute 2 cm³ de solution de carbonate de sodium à 10 % (en CO₃ Na₂ anhydre). Après quinze minutes de séjour à la température ordinaire, on complète à 10 cm³ avec de l'eau distillée. On lit alors au photomètre l'intensité des colorations obtenues. (Nous avons utilisé un photomètre Bonnet Maury, écran bleu n° 12.)

On compare avec une gamme étalon préparée avec du P. A. S. sodique pur, cristallisé à 2 OH₂ (soit 137 g. pour 100 g. de P. A. S.). Cette gamme est obtenue en mettant des quantités croissantes d'une solution aqueuse titrée de P. A. S. sodique dans une série de tubes à essais.

On complète à 2 cm³ avec de l'eau, puis l'on ajoute 1 cm³ d'acide trichloracétique à 10 % et l'on porte, comme dans le cas du dosage, une demi-heure au B.M. bouillant. Après quoi l'on opère la diazotation et la copulation comme précédemment.

L'on construit une courbe en portant en abscisse le P. A. S. évalué en γ et en ordonnée les graduations du photomètre. A l'aide de cette courbe, on déduira les quantités de P. A. S. contenues dans la prise d'essai. Or, dans l'expérience précitée, cette prise d'essai est de 2 cm³ d'une dilution au 1/10, soit 0,2 cm³ de sérum. Il faudra donc multiplier le résultat par 5.000 pour avoir la teneur en γ par litre de sérum ou par 5 pour l'avoir en mg. par litre de sérum, qui est le mode d'évaluation que nous avons adopté.

L'on déduit évidemment la coloration de « base » donnée par le témoin non décarboxylé.

En ce qui concerne l'urine, l'on fait d'abord une dilution au 1/100^e et l'on opère sur 2 cm³ comme pour le sang. Le résultat devra alors être multiplié par 0,05 pour avoir la concentration en grammes par litre.

Pour le liquide céphalo-rachidien, dont les teneurs sont plus faibles que celles du sang, nous ne faisons qu'une dilution au demi, soit 3 cm³ de L.C.R., 0,6 cm³ d'acide trichloracétique et 2,4 cm³ d'eau. Le résultat en mmg. par litre est alors directement obtenu.

Pour les selles, nous avons mis au point une technique d'extraction qui n'est pas parfaite, mais qui donne cependant une approximation intéressante.

Nous faisons d'abord une dilution au 1/10^e dans l'eau distillée d'une prise d'essai de matières fécales (5 à 10 gr. environ), après les avoir triturées au mortier, en ayant soin de peser la totalité des matières fécales, soit 1/p le rapport de la prise d'essai au poids total des fèces de vingt-quatre heures. On introduit alors cette prise d'essai dans un flacon à large goulot bouché émeri

et contenant des billes de verre. On ajoute la quantité d'eau calculée pour avoir une dilution au $1/10^{\circ}$ environ, et l'on soumet à l'agitation mécanique pour obtenir une suspension bien homogène. On acidifie alors par de l'acide chlorhydrique et l'on ajoute environ 100 cm^3 d'acétone. On agite à nouveau, puis l'on introduit du sulfate d'ammonium sec pour relarguer l'acétone et l'on sépare le solvant dans une ampoule à décantation. On évapore sous vide, à froid, l'acétone et reprend le résidu par un volume V exactement mesuré de soude. $N/10^{\circ}$ environ. On traite un volume déterminé de cette dernière solution comme les dilutions de sang ou d'urine, en ayant soin cependant de faire un essai sur la solution pure et sur la solution diluée au dixième, car les concentrations de P. A. S. dans les selles peuvent être parfois assez importantes.

Dans le cas d'un volume de dilution au $1/10^{\circ}$ représentant un centième de V, on aura le chiffre de l'élimination en grammes, par 24 heures, en multipliant le chiffre en V donné par la courbe étalon par $\frac{P}{10.000}$

Ce dosage ne peut être qu'approximatif pour les raisons suivantes :

1° Il serait nécessaire, pour être rigoureux, non pas de traiter une prise d'essai de selles, mais la totalité de celles-ci, car le médicament n'est pas uniformément réparti comme dans un liquide, et bien des fois il nous est arrivé de retrouver, dans les selles, des dragées à peine délitées ;

2° L'extraction par l'acétone n'est pas totale et le coefficient de partage du P. A. S. entre la suspension aqueuse et le solvant n'est pas négligeable.

Néanmoins, cette technique nous a permis d'évaluer les quantités de P. A. S. transitées par l'intestin au cours de traitements par voie buccale.

Certaines précautions sont cependant indispensables pour obtenir par cette technique de diazotation des résultats valables.

1° Il est très souhaitable de préparer extemporanément d'une part les solutions titrées de P.A.S. destinées à faire la gamme ou à servir de copule. d'autre part, la solution de nitrite de sodium ;

2° Le temps de diazotation doit être assez strictement mesuré et trois minutes correspondent à la durée optimale ;

3° La température de la glace fondante est indispensable pour obtenir un bon rendement et une diazotation. effectuée par exemple à 20°, conduit à une erreur par défaut, d'environ 30 % (16) ;

4° Il est nécessaire, bien entendu, d'agiter soigneusement chaque tube après l'introduction de chaque réactif.

En ce qui concerne les résultats, un point intéressant mérite une attention particulière. Lorsque l'on fait un témoin avec le sérum d'un sujet non soumis à un traitement médicamenteux comportant du P. A. S. ou divers produits à fonctions amines, on obtient toujours une coloration de base très faible et peu variable.

Lorsqu'au contraire, l'on fait un témoin avec le sérum d'un sujet traité au P. A. S., l'on obtient parfois une coloration de base très importante. Nous en avons déduit qu'une portion non négligeable du P. A. S. pouvait probablement être décarboxylée dans l'organisme et transformée en méta-amino-phénol et les taux de méta-amino-phénol ainsi évalués sont parfois très importants dans les urines.

Enfin, il paraît très souhaitable d'exécuter les dosages assez rapidement après le prélèvement ou, au pis aller, de conserver les échantillons à la glacière.

CHAPITRE CINQUIÈME

CONCENTRATION DU P. A. S. CHEZ L'HOMME, DANS LES DIFFÉRENTS MILIEUX BIOLOGIQUES, SUIVANT LA VOIE D'INTRODUCTION

INTRODUCTION PER OS.

Chez différents sujets ayant absorbé 21 g. de P.A.S. par la bouche, en sept prises de 3 g. toutes les trois heures, nous avons dosé le P. A. S. dans le sang immédiatement avant une prise, afin d'avoir le taux le plus bas, et nous avons dosé le P. A. S. dans les urines de vingt-quatre heures et dans les selles de vingt-quatre heures (les dosages étant effectués le troisième et le quatrième jour du traitement).

Nous avons trouvé dans le sang des taux allant de 25 mg. par litre à 50 mg., dans les urines des éliminations de 5 g. à 15 g. par vingt-quatre heures, et dans les selles de vingt-quatre heures des teneurs allant de 5 à 10 g. environ (17).

Ces chiffres sont valables quelle que soit la forme médicamenteuse absorbée (dragées, granulés, ampoules buvables).

L'absorption du P. A. S. par l'intestin est donc assez variable et une quantité non négligeable est simplement transitée par l'intestin.

Cette quantité est plus importante lorsque le malade est atteint de troubles digestifs, ce qui se produit assez fréquemment et assez rapidement, au cours d'un traitement intense, allant jusqu'à 30 et 40 g. de P. A. S. par jour.

INTRODUCTION PAR VOIE RECTALE.

Par la voie rectale l'absorption du P. A. S. semble faible, qu'il s'agisse de solutions ou de suppositoires. Nous avons perfusé par voie rectale jusqu'à 60 g. de P. A. S. en vingt-quatre heures et nous n'avons trouvé que dans certains cas, très favorables, des teneurs atteignant 20 mg. par litre de sérum sanguin ; dans la majorité des cas, seules des traces étant décelées. Il semble bien que le passage à travers la muqueuse rectale soit très faible.

INTRODUCTION PAR VOIE VEINEUSE.

L'étude des taux sanguins après perfusion intraveineuse est à l'origine du changement de la technique utilisée pour les perfusions.

A l'origine, M. le docteur PARAF, le promoteur de la méthode, préconisait des perfusions continues de soluté extemporané à la cadence de 1.000 cm³ par vingt-quatre heures, soit 30 g. de P. A. S. sodique.

En dehors de l'inconvénient constituant à clouer le malade au lit pendant toute la durée du traitement, un certain nombre d'incidents se produisaient ; des chocs parfois, mais surtout des scléroses veineuses qui conduisaient à chercher sans cesse de nouvelles veines pour poursuivre les injections.

L'utilisation d'un soluté stabilisé supprima tous ces ennuis, et M. le docteur PARAF et nous-même pensâmes à écourter le temps d'injection. Nous arrivâmes ainsi à

la perfusion de 15 g. en trois heures que nous adoptâmes après l'étude des concentrations sanguines de P. A. S. et de l'élimination urinaire.

Voici quels sont les chiffres moyens que nous avons obtenus en dosant le taux de P. A. S. dans le sérum sanguin à des heures déterminées, après la fin d'une perfusion chez un malade en traitement depuis au moins deux jours :

TEMPS APRÈS LA FIN DE LA PERFUSION.	TAUX SANGUINS OBTENUS AVEC UNE SOLUTION STABILISÉE EN M/G 0/00.	TAUX SANGUINS OBTENUS AVEC UNE SOLUTION NON STABILISÉE EN M/G 0/00.
30'	350	300
1 h.	280	195
3 h.	130	70
5 h.	60	10 à traces
20 h.	20	0
24 h.	10 à traces	0

En nous fondant sur ces résultats, nous avons pensé, avec M. le docteur PARAF, qu'une perfusion de 500 cm³ durant trois heures était amplement suffisante, et les résultats cliniques ont tout à fait vérifié notre hypothèse.

Il semble bien, à l'heure actuelle, que des taux très élevés de P. A. S. dans le sang durant quelques heures par jour amènent des résultats thérapeutiques excellents. Ceci peut être dû au développement relativement lent du bacille de Koch. En effet, lors d'une maladie infectieuse à germes, tels que streptocoques ou staphylocoques, l'expérience a prouvé qu'il fallait maintenir un taux d'antibiotique élevé en permanence, mais ces germes ont un développement très rapide.

Pour le bacille de Koch, le problème est tout autre et les résultats thérapeutiques obtenus par des perfusions de trois heures laissent à penser que des taux sanguins

très élevés maintenus quelques heures par jour sont bien plus efficaces que des taux sanguins moyens maintenus toute la journée.

Les chiffres reportés dans le tableau ci-avant sont des chiffres moyens. Les extrêmes que nous avons obtenus sont de 200 mmg. 0/00 à 550 mmg. 0/00 une demi-heure après la fin de la perfusion et de 0 à 40 mg. 0/00 vingt heures après la perfusion.

Si l'on dresse une courbe d'élimination en prenant les chiffres moyens l'on peut calculer le taux sanguin moyen par vingt-quatre heures, en évaluant l'aire sous la courbe, et l'on obtient environ 125 mmg. 0/00.

Les quantités de P. A. S. excrétées par les urines au cours d'un traitement par la méthode des perfusions intraveineuses sont importantes, mais cependant, il nous a été impossible de retrouver la totalité du P. A. S. injecté. On retrouve en effet généralement des quantités de 10 à 15 g. en partie sous forme de méta-amino-phénol.

L'élimination du P. A. S. a fait l'objet de très nombreuses recherches. D'après la plupart des auteurs (38-67) elle est presque totale en vingt-quatre heures par les urines du malade.

Mais certains auteurs pensent cependant que cette élimination ne serait pas totale et qu'il y aurait un certain effet cumulatif (44).

L'élimination se fait en partie sous forme de P. A. S. et partie sous forme acétylée et conjuguée (acide sulfurique et glycuronique).

Il ne semble pas qu'il y ait une décarboxylation importante, mais nous avons cependant, dans bien des cas, trouvé des proportions non négligeables de méta-amino-phénol dans le sang, dans les urines et dans les selles.

Un point important est le passage du P. A. S. dans le

liquide céphalo-rachidien ce qui est primordial dans le traitement des méningites tuberculeuses. Le taux trouvé dans ce liquide est notablement inférieur à celui trouvé dans le sang, et il semble qu'une forte concentration sanguine soit nécessaire pour assurer dans le liquide céphalo-rachidien un taux actif.

Certains auteurs ont pensé que le P. A. S. ne passe que très peu dans le liquide céphalo-rachidien, s'il n'existe pas de lésions méningées (10).

MM. DESBORDES et HENRY ont vérifié cette hypothèse et si, au cours de méningites tuberculeuses, il est possible de trouver dans le liquide céphalo-rachidien des concentrations atteignant environ 40 % des concentrations sanguines, ce pourcentage est très nettement inférieur chez des sujets non atteints de méningite.

Un dernier point important ayant fait l'objet de nombreuses recherches est l'élimination retardée du P. A. S.

Tout d'abord l'association P. A. S. polyvinylpyrrolidone a été utilisée sous forme d'injections intraveineuses de 5 g. de P. A. S. dissous extemporanément dans 20 cc. de polyvinylpyrrolidone à 12,5 %.

L'élimination est légèrement retardée, mais les chiffres sont malgré tout assez faibles et l'utilisation très prolongée d'une pareille technique n'est peut-être pas sans inconvénients.

Les autres procédés font appel plus spécialement à des produits modifiant l'excrétion rénale du P. A. S., mais ces produits ne sont pas spécifiques et *a priori* leur usage n'est pas non plus sans inconvénients lors d'un traitement prolongé. Les opinions des différents auteurs sont d'ailleurs assez divergentes.

Effet négligeable du caronamide disent les uns (3-4), effet intéressant disent les autres (27-6-7-8). Le benemid semble plus efficace (6-7-8).

Dans le cas de la perfusion intraveineuse, il n'est

d'ailleurs pas indispensable d'utiliser un procédé retard et, d'après le tableau d'élimination précédent, il paraît que le seul fait d'utiliser un soluté injectable stabilisé permette d'obtenir une concentration sanguine plus élevée et plus durable qu'en utilisant un soluté extemporané, ceci en dehors de l'avantage indiscutable que présente le soluté stabilisé d'être tout prêt, parfaitement stérile, et moins altérable au cours même de la perfusion.

Il ressort de cette étude générale que la perfusion intraveineuse de P. A. S. sodique permet, sans le moindre accident, d'obtenir des taux sanguins très efficaces, et qu'elle constitue un moyen très puissant dans la lutte antituberculeuse.

CHAPITRE SIXIÈME

ÉTUDE CLINIQUE (1)

Les résultats cliniques que M. le docteur PARAF avait obtenus avec le procédé des perfusions continues se sont vérifiés avec le procédé des perfusions en trois heures de soluté stabilisé.

Nous ne reprendrons pas ici l'étude détaillée d'observations de malades qui a déjà été faite ailleurs (46-47-48-30), mais nous dégagerons de l'ensemble des cas traités et des résultats obtenus des statistiques intéressantes en nous efforçant de dégager des indications plus précises pour l'utilisation de cette technique qui nous paraît maintenant assez générale. Tout d'abord, nous envisagerons le problème posé par l'utilisation du traitement médical et la collapsothérapie.

Il est indiscutable que la collapsothérapie garde son intérêt, mais il est aussi indiscutable que le traitement par le P. A. S. injectable augmente ses possibilités de réalisation efficace.

Dans une cinquantaine de cas environ, un traitement par le P. A. S. a été prescrit concurremment à la réalisation d'un pneumothorax. Dans un tiers des cas, le traitement chimique a précédé la collapsothérapie de deux

(1) Nous remercions M. le docteur ZIVY qui nous a largement facilité le travail à l'aide de sa documentation très précise.

à huit semaines, et aucun incident ne s'est produit lors de la création du pneumothorax, bien que chez la moitié de ces malades des complications pleurales soient menaçantes.

Dans un deuxième tiers des cas, le traitement chimique fut prescrit peu après la création du pneumothorax et on observa des régressions de lésions au-delà de toute attente.

Dans un troisième tiers des cas, enfin, le pneumothorax fut créé au cours du traitement par le P. A. S. Là encore, il n'y eut aucun incident, sauf un épanchement. Dans l'ensemble des cas traités ainsi, il est à remarquer qu'un seul cas d'épanchement a été noté au cours de la période chimiothérapique, alors que la gravité des lésions n'aurait pas permis un pneumothorax, il y a quelques années, dans la moitié des cas d'une part ; et d'autre part des complications pleurales se seraient produites dans 20 % des cas restants.

Enfin, la rapidité avec laquelle les lésions réagissent à l'association P. A. S. plus pneumothorax s'est montrée parfois assez surprenante. Néanmoins, si le pneumothorax se montre insuffisamment efficace, même en association avec la chimiothérapie par le P. A. S. intraveineux, on peut recourir à la collapsothérapie chirurgicale, faite dans de bien meilleures conditions et sur des lésions « refroidies ».

Nous allons maintenant étudier les résultats d'ensemble obtenus en dehors de la collapsothérapie, par la chimiothérapie par le P. A. S.

1° Administré seul par voie buccale ;

2° Administré par voie buccale et associé à la streptomycine ;

3° Administré par voie intraveineuse.

Un premier groupe de malades comporte 158 sujets traités au P. A. S. buccal pendant un an à dix-huit mois.

Dans 66 % des cas, il y eut une amélioration, mais dans 30 % seulement cette amélioration était intéressante ; dans 10 % elle était suffisante pour donner un aspect de guérison.

TABLEAU I

158 malades traités par le P. A. S. buccal.

Deuxième groupe : 75 malades traités par Streptomycine et P. A. S. (association suivant des modalités diverses).

Les uns n'ont reçu l'un des deux médicaments qu'à petites doses, dans le but de retarder, empêcher, ou diminuer la résistance du bacille à l'autre.

Certains ont pris les deux médicaments en association chacun à doses thérapeutiques.

Chez d'autres, ces médicaments ont été alternés, le P. A. S. succédant notamment à la Streptomycine isolée ou associée déjà à lui.

Les résultats relevés dans le Tableau n° II répondent à des traitements comportant Streptomycine durant un à trois mois, et P. A. S. pendant un à six mois.

Dans l'ensemble l'on trouve 86,6 % d'amélioration dont 58,5 % importantes et 20 % seulement d'assez considérables pour donner l'aspect de guérison.

TABLEAU II

75 malades traités par P. A. S. et Streptomycine.

Le troisième groupe comporte les résultats immédiats relevés chez 45 malades après des séries de douze à dix-huit perfusions intraveineuses de P. A. S. s'étendant sur trois semaines au maximum.

Vingt fois la perfusion était isolée, treize fois associée au P. A. S. buccal, quinze à la Streptomycine (ces

TABLEAU I. — 158 malades traités par le P. A. S. buccal.

I. — ENSEMBLE DES TRAITEMENTS.	AGGRAV.	INCHANG.	AMÉLIOR. (1)	AMÉLIOR. (2)	AMÉLIOR. (3)	TOTAL DES AMÉLIORATIONS
Résultat global	(7) 4,4 %	(45) 28,5 %	(58) 36,7 %	(32) 20 %	(16) 10 %	66,7 %
F. fébriles	(5) 6,5 %	(15) 19,4 %	(26) 33,8 %	(21) 27 %	(10) 12,9 %	73,7 %
F. apyrétiques	(2) 2,5 %	(30) 37 %	(32) 39,5 %	(11) 13,5 %	(6) 7,4 %	60,4 %
F. com. excav. limit., 43 cas	(1) 2,3 %	(12) 29 %	(14) 34 %	(11) 29 %	(5) 12 %	75 %
F. assez étendue, 19 cas ..	0	(4) 21 %	(8) 42 %	(4) 21 %	(3) 16 %	79 %
F. très étendue gr. cav., 31 cas	(2) 6,5 %	(8) 25,8 %	(9) 29 %	(9) 29 %	(3) 9,6 %	67,6 %
Inf. f. nodul + ou — microcav., 39 cas.	(1) 2,5 %	(11) 28 %	(17) 43 %	(5) 12,8 %	(3) 7,6 %	63,4 %
F. aiguës ou subaiguës, 14 cas	(3) 21,4 %	(3) 21,4 %	(3) 21,4 %	(3) 21,4 %	(2) 14,4 %	57 %
F. Fib. + ou — restes cav., 14 cas	0	(7) 50 %	(7) 50 %	0	0	50 %

2. — TRAITEMENT DE 0 à 2 mois.	ACCRAV.	INCHANG.	AMÉLIOR. (1)	AMÉLIOR. (2)	AMÉLIOR. (3)	TOTAL DES AMÉLIORATIONS
Résultat global, 72 cas ...	(5) 6,9 %	(23) 32 %	(30) 41,6 %	(12) 16,6 %	(2) 2,7 %	60,9 %
F. fébriles, 38 cas	(4) 10,5 %	(10) 26 %	(17) 44,7 %	(7) 18 %	0	62,7 %
F. apyrétiques, 34 cas	(1) 2,9 %	(13) 38 %	(13) 38 %	(5) 14,7 %	(2) 5,8 %	58,5 %
3. — TRAITEMENT DE 2 à 4 mois						
Résultat global, 52 cas ...	(2) 3,8 %	(19) 36 %	(18) 34 %	(9) 17 %	(4) 7,6 %	58,6 %
F. fébriles, 21 cas	(1) 4,7 %	(4) 19,5 %	(7) 33 %	(5) 23,8 %	(4) 19,4 %	76,2 %
F. apyrétiques, 31 cas	(1) 3,2 %	(15) 48 %	(11) 35,5 %	(4) 12,9 %	0	48,4 %
4. — ENSEMBLE DES TRAITEMENTS de 0 à 4 mois.						
Résultat global, 121 cas ...	(4) 5,6 %	(42) 33,8 %	(48) 38,7 %	(21) 16,9 %	(6) 4,8 %	60,4 %

(1) Améliorations discrètes.

(2) Améliorations nettes.

(3) Améliorations donnant un aspect de guérison.

TABLEAU II. — 75 malades traités par P. A. S. et Streptomycine — modalité d'associations diverses
(dans quelques cas + pénicilline).

	AGGRAV.	INCHANG.	AMÉLIOR. (1)	AMÉLIOR. (2)	AMÉLIOR. (3)	TOTAL DES AMÉLIORATIONS
Résultat global	0	(10) 13,3 %	(21) 28 %	(29) 38,5 %	(15) 20 %	(65) 86,6 %
F. fébriles, 48 cas	0	(6) 12,5 %	(11) 22,9 %	(23) 47,9 %	(8) 16,6 %	(42) 87,4 %
F. apyrétiques, 27 cas	0	(4) 14,8 %	(10) 37 %	(6) 22,2 %	(7) 25,9 %	(23) 85,1 %
F. comm. excav. limit., 26 cas	0	(4) 15,4 %	(8) 30,7 %	(8) 30,7 %	(6) 23 %	(22) 84,4 %
F. assez étendu, 15 cas ...	0	(2) 13,3 %	(4) 26,6 %	(7) 46,6 %	(2) 13,3 %	(13) 86,6 %
F. très étendu + gros ca- verne, 16 cas	0	(3) 18,7 %	(5) 31,2 %	(6) 37,5 %	(2) 12,5 %	(13) 81,2 %
Infiltr. F. nodul + ou — microcav., 4 cas.	0	0	(3) ?	0	(1) ?	(4) ?
F. aigus ou subaigus, 12 cas	0	(1) 8,3 %	(1) 8,3 %	(6) 50 %	(4) 33,3 %	(11) 91,6 %
F. fibr. + restes cav., 2 cas	0	0	(2) ?	0	(2) ?	? ?

TABLEAU III. — 45 malades soumis au P. A. S. en perfusion
(résultats immédiats après 15 jours de perfusion, en moyenne).

	ACCRAV.	INCHANG.	AMÉLIOR. (1)	AMÉLIOR. (2)	AMÉLIOR. (3)	TOTAL DES AMÉLIORATIONS
Résultat global	(1) 2,2 %	(4) 8,8 %	(18) 40 %	(8) 17,7 %	(14) 31,1 %	(40) 88,8 %
F. fébriles, 32 cas	(1) 3,1 %	(3) 9,3 %	(13) 40,6 %	(7) 21,8 %	(8) 25 %	(28) 87,4 %
F. apyrétiques, 13 cas	0	(1) 7,7 %	(5) 38,4 %	(1) 7,7 %	(6) 46 %	(12) 92,1 %
F. comm. excav. limit., 12 cas	0	(1) 8,3 %	(5) 41,6 %	(2) 16,6 %	(4) 33,3 %	(11) 91,6 %
F. comm. excav. assez étendue, 11 cas	(1) 9 % ?	(1) 9 % ?	(7) 63,6 %	(1) 9 % ?	(1) 9 % ?	(9) 81,6 % ?
F. très étendue + grosse cav., 10 cas	0	(2) 20 % ?	(4) 40 % ?	(3) 30 %	(1) 10 % ?	(8) 80 % ?
Infilt. f. nodul (5 dont 4 méningites)	(traités par de nombreuses séries de perfusions et de streptomycine)					(5) 100 % ??
F. aiguës et subaiguës, 6 cas	0	0	(1) 16,6 %	(2) 33,3 %	(3) 50 % ?	(6) 100 % ??
F. fibreuses, 1 cas	0	0	(1)	0	0	(1) ??

Un quatrième tableau permettra de comparer plus commodément les résultats obtenus dans ces 3 groupes de malades. Les seuls résultats relevés dans ce tableau sont ceux correspondant à un aspect de guérison.

TABLEAU COMPARATIF IV. — Pourcentage des résultats favorables
(aspect de guérison).

	158 MALADES P.A.S. BUCCAL ISOLÉ — 1 A 8 MOIS — 15 A 25 GR.	75 MALADES P. A. S. + STREPTOMYCINE PLUSIEURS MOIS ASSOCIATION OU ALTERNANCE.	45 MALADES P. A. S. EN PERFUSIONS VEI- NEUSES 15 A 25 GR. PAR JOUR PENDANT 15 A 21 JOURS RÉSUL- TATS IMMÉDIATS.
Résultat global	10 %	20 %	31,1 %
F. fébriles	12,9 %	16,6 %	25 %
F. apyrétiques	7,4 %	25,9 %	46 %
Tuberculose { assez limitée	12 %	23 %	33,3 %
pulmonaire { assez étendue	16 %	13,3 %	9 %
Excavée { très étendue	9,6 %	12,5 %	10 %
+ gr. cavernes			
Infiltrats et F. Nod			
+ ou — microcavernes ..	7,6 %	(25 % ?)	(100 % ?)
F. aiguës ou subaiguës ...	21,4 %	33,3 %	(50 % ?)

(? nombre de cas trop restreint pour que l'évaluation du pourcentage soit à retenir.)

derniers cas n'ont pas été exclus de ce groupe car la Streptomycine y avait été donnée antérieurement, sans résultats nets).

Dans l'ensemble trente fois l'on a obtenu la disparition de foyers d'infiltration plus ou moins étendus, vingt fois le rétrécissement des cavités, quatorze fois leur fermeture contrôlée par la tomographie. Le total des améliorations s'élève à 88,8 % des cas, avec 48,8 % d'améliorations importantes, dont 31,1 % d'améliorations considérables (au lieu de 10 % avec le P. A. S. buccal isolé et 20 % avec l'association P. A. S. buccal + Streptomycine).

Etudions maintenant l'action du P. A. S. sur les symptômes de la tuberculose cavitaire pulmonaire, notamment les signes généraux tels que l'appétit, le poids, la vitesse de sédimentation et surtout la fièvre et l'expectoration. Or, le P. A. S. n'a qu'un effet antipyrétique très faible (3-4).

En général, dès la première semaine de traitement, la température baisse et oscille autour de la normale, le malade voit ses expectorations diminuer, la vitesse de sédimentation s'améliore et surtout l'augmentation de l'appétit amène une reprise de poids importante et rapide. Assez fréquents sont les gains de poids de 3 à 5 kg. en un mois.

Cependant, cet ensemble de signes d'amélioration peut être plus rarement assez tardif et ne se manifester qu'après quinze ou vingt perfusions.

Mais c'est surtout l'action sur les lésions et leur image radiologique qui a retenu notre attention.

Cette action est relativement plus tardive dans la tuberculose cavitaire assez ancienne, mais dans les formes récentes, exsudatives ou mêmes excavées, elle est souvent précoce et intense.

Les infiltrats s'estompent, prennent parfois un aspect granité et réticulaire qui persiste assez longtemps et évoque la fibrose bien que l'évolution ultérieure prouve qu'ils soient susceptibles d'une régression plus complète.

Les cavernes peuvent persister, mais le plus souvent sont assez rétractées, l'opacité péricavitaire qui objectivait la caverne sur les films radiographiques peut disparaître sans pour cela que la fermeture de la cavité soit totale.

Dans les formes anciennes, c'est principalement à partir de la deuxième série de perfusions que les améliorations radiologiques parfois très importantes se produisent.

Dans les pleurésies primitives sérofibrineuses, le trai-

tement donne un pourcentage élevé de résultats favorables. Dans trois cas seulement, sur vingt-quatre, il restait des séquelles autres qu'une simple bande bordante avec comblement discret du cul-de-sac.

Dans les formes secondaires, l'action est un peu moins rapide que dans les formes primitives.

L'action du P. A. S. intraveineux surclasse à tous points de vue celle du P. A. S. buccal et des sulfones. Elle égale facilement celle de la Streptomycine relativement aux formes exsudatives ou aiguës, et elle lui est nettement supérieure dans le traitement des formes ulcérofibreuses.

Diverses remarques peuvent être faites au terme de cette étude.

Des perfusions de P. A. S. sodique intraveineuses pendant quinze jours donnent des résultats nettement supérieurs à des traitements per os de plusieurs mois.

L'élévation considérable du taux sanguin permet au produit de franchir les barrages fibreux, caséeux et d'apporter au sein du tissu cavitaire une concentration efficace.

Il en est de même en ce qui concerne le liquide céphalo-rachidien et les perfusions de P. A. S. intraveineuses permettent seules d'obtenir des concentrations suffisamment actives expliquant ainsi le succès de ce traitement dans les cas de méningites tuberculeuses.

CONCLUSIONS

1° Les solutions stabilisées de P. A. S. sodique à 3 % perfusées pendant trois heures permettent d'obtenir pendant quelques heures une concentration sanguine supérieure à 100 mg. par litre, et pendant vingt heures une concentration active ;

2° Les perfusions ne donnent aucun accident général à condition d'être pratiquées avec un matériel soigneusement lavé en vue de le rendre apyrogène ;

3° Elles ne donnent lieu à aucune thrombose veineuse chez l'adulte même si elles sont répétées quotidiennement jusqu'à trente et quarante-cinq perfusions ;

4° Les résultats obtenus dans la tuberculose pulmonaire sont très supérieurs à ceux obtenus par un traitement per os et même par des traitements utilisant d'autres antibiotiques ;

5° Dans la tuberculose pulmonaire caverneuse chronique, employées seules, les perfusions donnent des résultats remarquables et rapides ;

6° Elles constituent toujours un adjuvant de la colapsothérapie médicale et chirurgicale et l'importance des résultats qu'on peut en attendre justifie un emploi systématique avant ces interventions ;

7° Associées à la streptomycine, elles suppriment la streptomycino-résistance et permettent l'emploi de ces deux antibiotiques pendant un temps prolongé ;

8° Appliquées au traitement de la méningite tuberculeuse, associées à la streptomycine, elles permettent un traitement prolongé qui a pour effet de doubler le nombre des guérisons.

Vu :

Le Président de thèse :

Signé : JUSTIN-BESANÇON.

Vu :

Le Doyen :

Signé : BINET.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : JEAN SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALIN-DIFS : Nagra Kliniska ron om para-amino-salicylsyra (P. A. S.) och lungtuberkulos. — 1° Terapiforsok med P. A. S. ; 2° Nagot om P. A. S. résorption och exkretion. — *Nord. Med.* 1947, 2-151.
2. V. BARILLI : Détermination del sale sodico dell'acide para-amino-salicilico (P. A. S.) nei materiali biologici. — *Bol. soc. Ital. Biol. Sperim.* 1949, 25-4.
3. E.-M. BAVIN : Some aspects of the pharmacology of p. amino-salicylic acid. — *Pharmaceutical Jour.* 1 octobre 1949, 163-271.
4. E. M. BAVIN. — Some aspects of the pharmacology of para amino-salicylic acid. — *Jour. Pharm. et Pharmacol.* nov. 1949, 1-784.
5. E. BOGEN, R. N. LOOMIS et D. W. WILL : Para-amino-salicylic treatment of tuberculosis. — *Amer. Rev. Tuberculosis*, février 1950, 61-226.
6. W.-P. BOGER et F.-W. PITTS : Influence of p (Di-n-propylsulfanyl) benzoïc acid (Benemid) on para-amino-salicylic acid (P. A. S.) plasma concentrations. — *Amer. Rev. Tuberculosis*, juin 1950, 61-862.
7. W.-P. BOGER et F.-W. PITTS : Plasma concentrations of P. Amino-salicylic acid (P.A.S.) increased p (Di-n-propylsulfanyl) benzoïc acid Science. — Août 1950, 112-149.
8. W.-P. BOGER et F.-W. PITTS et M.-E. GALLIACHER : Benemid and carinamide : comparison of effect on para-amino-salicylic acid (P. A. S.) plasma concentrations. — *Journ. Lab. et Clin. Méd.*, août 1950, 36-276.
9. J. BRUN, I. PELLERAT et J.-C. KALB : Le P. A. S. associé au sub-tosan hypertonique en injections intraveineuses. — *Lyon médical*, 30 avril 1950, 183-285.
10. A. CARNEVALE et S. CUTILLO : Considerazioni sul comportamento della concentrazioni ematiche e liquorale i in banchim sottoposti all'introduzione di P. A. S. per varie vie. — *Pediatrica* 1949, 57-365.
11. CHARONNAT et MAILLARD : *Annales pharmaceutiques françaises* 1949, 7-756.
12. O. COECKE : Chez les malades traités par le P. A. S. — *Tuberculo-seartz* av. 1950, cité dans les instantanés médicaux, 13 mai 1950, p. 128.
13. D. CORA : Dossaggio dell'acido p. amino-salicilico nell sangue e nell'urina. — *Progr. méd.* 1949, 5-473.

14. J. DESBORDES et J. HENRY : Contribution à l'étude du métabolisme de l'acide p. amino-salicylique chez l'homme et chez l'animal (étude expérimentale). — *Ann. pharm. française* 1948, 6-98.
15. J. DESBORDES et J. HENRY : A propos du dosage de l'acide para-amino-salicylique dans les produits biologiques. — *Ann. Biol. clin.*, oct.-déc. 1949, 7-461.
16. J. DESBORDES, J. BORY et C. GUYOT-JEANNIN : Contribution à l'étude du métabolisme du P. A. S. — Les méthodes de dosages. — *Bull. de Soc. Chim. Biol.* 1951, n° 1, 2-179.
17. J. DESBORDES et J. BORY : Contribution à l'étude du métabolisme du P. A. S. — Absorption et élimination. — Etude expérimentale chez l'homme et chez le cobaye. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, sous presse.
18. J. DESBORDES et J. BORY : Incidences du traitement par le P. A. S. sur les constituants normaux du sang. — Inédit.
19. R.-G. DOURIS et J. BORY : Etude physiologique et chimique de soluté injectable de P. A. S. — Inédit.
20. H.-G. DICKENSON et W. KELLY : Estimation of p. amino-salicylic acid in blood and urine. — *Lancet*, 26 février 1949, 1-349.
21. R.-J. DUBOS : Toxic effects of D.L. serine on virulent human tubercle bacilli. — *Amér. Rev. Tuberculosis*, sept. 1949, 66-385.
22. DUROUX et COLL : Notre expérience dans le traitement de la tuberculose par le P. A. S. — *Revue de la Tuberculose* 1950, 14-832.
23. R. FLEURY : Sur l'élimination comparée de la streptomycine, du P. A. S. et des sulfones après injections dans les abcès froids tuberculeux. — *Ann. de biologie clinique*, mars-avril 1951, 9-201.
24. R. FLEURY : Sur l'élimination et le dosage du P. A. S. — *Bull. des travaux de la Soc. de pharmacie de Bordeaux* 1950, 88, fasc. 2, 68.
25. HEUSCHEM et H.-V. CAUWENBERGE : Valeur thérapeutique des différentes formes médicamenteuses de l'acide para-amino-salicylique (P. A. S.). — *Rev. méd. de Liège* 1950, 5-140.
26. G. HILDEBRAND et P. MARQUARDT : Au sujet des accidents toxiques observés au cours du traitement par le P. A. S. — *Strasbourg médical*, t. 1, n° 5, 1950.
27. N.-W. HORNE et W.-M. WILSON : Effect of caronamide on excretion of p. amino-salicylic acid. *Lancet*, 17 sept. 1949, 2-507.
28. HUMBERT-THUILLIEZ et COLL : Sur une méthode de traitement des cavernes en plèvre symphysée. — *Presse méd.* 1950, 53-400.
29. H. HURNI : Über die quantitativen Vernaltnisse beim Antagonismus Zwischen p. amino-salicylseium (P. A. S.) und p. amino-benzoessäure (PABA). — *Schw. Zeit. path. Bakt* 1949, 12-282.
30. JUBERT : P. A. S. à doses fortes et tuberculose pulmonaire commune. — Thèse, Paris 1951.
31. R. JUSTONI, M. TERRUZZI et C. PIROLA : Sulla preparazione dell'acido p. amino-salicylico il farmaco, anno 3, n° 5.
32. W. KLYNE et J.-P. NEWHOUSE : P. amino-salicylic acid determination in blood and cerebrospinal fluid. — *Lancet* 16 oct. 1948, 2-64.

33. H. LEHMANN : *Swenska Lakart*, 1946, 43-2029.
34. H. LEHMANN : Anwendungsformen der p. amino-salizylsäure und deren Salze. *Sch. apot. Zeitung*, 1950, 88-301.
35. J. LEITNER et P. MASSON : Erfahrungen mit der para-amino-salicylsäure (P. A. S.). *Thérapie der Tuberculose*. — *Schw. med. Wochens* 15 avril 1950, 80-375.
36. MAC CLOSKY SMITH et FRIAS : *J. Pharm. and Exp. Thérap.* 1948, 92-447.
37. C. MARINI et W. MONTORSI : Osservazioni sperimentali sull'introduzione endoliquorale di acido p. amino-salicilico. — *Minerva medica* 1949, 1-384.
38. E.-K. MARSHALL : Détermination de l'acide p. amino-salicylique dans le sang. — *Proc. soc. expér. biol. et méd.* 1948, 68-471.
39. MORAND : *Ann. Pharm. Franc.* 7669.
40. G. NATTA et M.-L. NUNES : Nota sobre o dosamento e a estabilidade das solucoes xaroposas de P. A. S. sodico. *Ann. Azev.* 1950, 2-28.
41. NEWHOUSE et KLYNE : Proceed of the Biochem. soc. 22 jan. 1949 ; *Biochem. j.* 1949, 44 (N° VII).
42. K.-H. OBERWECER, D.-E. SEYMOUR et D. SIMMONITE : Para amino-salicylic acid. I. — Analytical and pharmaceutical studies. — *Quart. Journ. Pharmacy et Pharmacology*, juil.-sept. 1948, 21-292.
43. J.-A. O'CONNOR : Pharmacy of sodium p. amino-salicylate. — *Lancet*, 31 janv. 1948, 1-191.
44. J.-P. PAQUETTE, R. LAURIER et COLL : P. A. S. historique, étude clinique et expérimentale à l'hôpital du Sacré-Cœur. — *Union médicale du Canada*, mai 1950, 79-509.
45. J. PARAF : Traitement de la Tuberculose pulmonaire commune par le P. A. S. — *Entretiens de Bichat*, 1950.
46. J. PARAF, J. DESBORDES, J. BORY, P. ZIVY, M. PARAF : Sur l'administration du P. A. S. dans le traitement de la tuberculose. — *Soc. médicale des Hôp. de Paris*, n° 23-24, 1950-1313.
47. J. PARAF, J. DESBORDES, J. BORY, P. ZIVY : Note sur l'introduction du P. A. S. chez l'homme. — La perfusion intraveineuse. — *Rev. de la tuberculose*, 5° série, t. 14, n° 12, 1950, p. 1175.
48. J. PARAF, P. ZIVY, J. DESBORDES, J. BORY, M. PARAF, M. JUBERT : Intérêt des fortes doses de P. A. S. (notamment en perfusion) dans le traitement de la tuberculose cavitaire. — *Société méd. des Hôp. de Paris*, 13 mai 1951, sous presse.
49. M. PESEZ : Nouvelle méthode de dosage de l'acide p. amino-salicylique (P. A. S.) dans les milieux biologiques. — *Bull. de la soc. chim. biol.*, 1949, 31-1369.
50. D.-L. PUCH, E.-R. JONES et W.-J. MARTIN : Domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis with sodium para-amino-salicylate. — *Lancet*, 15 juill. 1950, 2-92.
51. L. RACAL : Zur Pharmacologie der p. amino-salicylsäure, Nachweis, Verteilung in Organismus und renale Elimination. — *Schw. med. Wochens*, 18 déc. 1948, 78-1213.

52. L. RAGAZ : P. amino-salicylsäure in der Chemotherapie der tuberkulose. — *Schw. Med. Wochens*, 10 avril 1948, 78-332.
53. *Rassegna medica* : L'acide para-amino-salicylico : — *Rassegna bibliografica*, oct. 1949, 21-1.
54. SEIDEL et BITTNER, 1901 *Ber.*, vol. 34.
55. SEIDEL et BITTNER : *Monatsh*, vol. 23, 1902.
56. H. SHORT : *Biochem.*, j. 1949, 44-21.
57. H.-V. STREET : Estimation of. p. amino-salicylic acid in blood. — *Journ. clin. path.* 1949, 2-230.
58. TARNOKY et A. BREWS : *Biochem.*, J. 1949, 45-508.
59. TENNENT et Miss LELAND : *Fed. Proc.* 1948, 7-195.
60. TENNENT et Miss LELAND : *J. of. biol. chem.*, 1949, 177-873.
61. G. THOMAS, P. ROLAND et A. VANDENBULCKE : Etude analytique du P. A. S. et de son produit de décarboxylation. — *Journ. pharm. de Belgique*, mai-juin 1950, 5-103.
62. TULOU et PELLERAT : Voie intraveineuse dans le traitement de la tuberculose pulmonaire par le P. A. S. — *Sté Franç. de Tuberculose*, fév. 1950.
63. H.-A.-M. VAN STEENBERGEN : Quantitatief onderzoek van natrium p. amino-salicylat. — *Pharm. week*, déc. 1949, 84-797.
64. A. VENKATARAMAN, P.-R. VENKATARAMAN et R.-B. LEWIS : *Journ. Biol. chem.*, avril 1948, 173-641.
65. VÉRAN : P. A. S. et tuberculose cavitaire. — *Sté médicale des hôpitaux de Paris*, décembre 1950.
66. E.-L. WAY, P.-D. SMITH, D.-L. HOWE, R. WEISS et R. SWANSON : The absorption distribution excretion and fate of para-amino-salicylic acid. — *J. Pharm. and Exper. Ther.* 1948, 93-368.
67. B.-J. WILSON et B.-W. ARMSTRONG : Determination of para-amino-salicylic acid blood levels. — *Amer. J. Clin. path.*, 1949, 19-886.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
CHAPITRE PREMIER.	
L'acide para-amino-salicylique	15
CHAPITRE DEUXIÈME.	
Action du P. A. S. sur le bacille de Koch	17
CHAPITRE TROISIÈME.	
Utilisation du P. A. S. en thérapeutique humaine	19
CHAPITRE QUATRIÈME.	
Dosage du P. A. S. dans les produits biologiques	29
CHAPITRE CINQUIÈME.	
Concentration du P. A. S. chez l'homme, dans les différents milieux biologiques, suivant la voie d'introduction	35
Introduction per os.	
Introduction par voie rectale.	
Introduction par voie veineuse.	
CHAPITRE SIXIÈME.	
Etude clinique	41
CONCLUSIONS	51
BIBLIOGRAPHIE	53

IMPRIMERIE
GUILLEMOT ET DE LAMOTHE
11, RUE CAIL, 11
PARIS (X^e)